Aus der Abteilung für
Experimentelle Anaesthesiologie
(Leiter: Prof. Dr. J. O. Arndt)

des Institutes für Anaesthesiologie
(Direktor: Prof. Dr. M. Zindler)

der Universität Düsseldorf

Die peripher-vagolytische Wirkung von Methohexital, Althesin und Ketamin sowie von Dehydrobenzperidol.

— Eine Studie an decerebrierten Katzen —

Dissertation
zur Erlangung des Grades
eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Lothar Albert König
1983

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535714_0089

Aus der Abteilung für
Experimentelle Anaesthesiologie
(Leiter: Prof. Dr. J. O. Arndt)
des Institutes für Anaesthesiologie
(Direktor: Prof. Dr. M. Zindler)
der Universität Düsseldorf

Die peripher-vagolytische Wirkung von Methohexital, Althesin und Ketamin sowie von Dehydrobenzperidol.

— Eine Studie an decerebrierten Katzen —

Dissertation
zur Erlangung des Grades
eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Lothar Albert König
1983

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez.: Prof.Dr.Brüster

Referent
gez.: Prof.Dr.Arndt

Korreferent
gez.: Priv.-Doz.Dr.Dr.Borchard

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1.	Einleitung und Fragestellung	1
2.	Methodik	5
2.1	Methodischer Ansatz	5
2.2	Präparation	6
2.3	Registrierungen	8
2.4	Elektrostimulation des N.vagus	9
2.5	Untersuchte Pharmaka	10
2.6	Versuchsablauf	13
2.7	Datenanalyse	16
3.	Ergebnisse	18
3.1	Blockade des Vagusreizeffektes	18
3.2	Blockade des acetylcholininduzierten Herzfrequenzabfalls	21
4.	Methodenkritik	27
5.	Diskussion	35
6.	Zusammenfassung	44
7.	Literaturverzeichnis	47

1. Einleitung und Fragestellung

Es ist seit langem bekannt, daß die heute gebräuchlichen Injektionsanästhetika während der Narkose zu Tachykardien führen. So verursacht eine Einschlafdosis von Methohexital (1,5-2,5 mg/kg KG) eine Herzfrequenzsteigerung von ca. 20 Schlägen/min oder 30% (Bernhoff et al.,1972 ; Doenicke et al.,1974), und die tachykarden Reaktionen nach Applikation von Ketamin (Kreuscher & Gauch, 1967 ; Lilburn et al.,1978) und Althesin (Campbell et al.,1971 ; Savege et al.,1973) liegen in vergleichbarer Größenordnung (s. zusammenfassende Darstellung von Arndt u. Zindler,1978).

Nach Studien von Inoue (1983) sind diese Tachykardien wohl in erster Linie Folge einer zentralen Hemmung kardioinhibitorischer Vagusneurone, denn an Katzen hemmen die injizierten Pharmaka im therapeutischen Dosisbereich die Entladungsrate präganglionärer vagaler Herzefferenzen, und nach Denervierungsversuchen traten die typischen Tachykardien nur dann auf, wenn die vagale Übertragungskette zum Herzen intakt war. Trotzdem blieb die Frage offen, ob die mit Sicherheit nachgewiesene zentrale Vagolyse alleinige Ursache für die Tachykardien ist, oder ob daneben eine periphere Vagolyse durch die Pharmaka aufgrund der von verschiedener Seite zur Diskussion gestellten antimuskarinischen (atropinartigen) Wirkung an den peripheren cholinergen Elementen eine zusätzliche Rolle spielt.

Bei der Untersuchung dieser neuronalen Strukturen des Vagus besteht eine prinzipielle Schwierigkeit darin, daß sie wegen ihrer organnahen Lage einer direkten neurophysiologischen Untersuchung unzugänglich sind. Um den Einfluß der Pharmaka auf die einzelnen Elemente dennoch untersuchen zu können, bot sich als Alternative die intraperikardiale Spülung des in-situ belassenen Herzens an. Bei diesem Vorgehen werden nämlich alle an der vagalen Übertragung beteiligten neuronalen Elemente durch die Pharmaka erreicht. Dies sind erstens die prä- und postganglionären vagalen Axone, wobei letztere nach sehr kurzem Verlauf im und durch das Vorhofmyokard an den sino-atrialen Schrittmacherzellen enden (Hillarp,1960 ; Hirsch et al.,1964 ; Cooper,1965). Eine Blockade der axonalen Erregungsausbreitung als Ursache der Tachykardien in Narkose muß in Erwägung gezogen werden, da z.B. schon aus den Versuchen von Gruber et al.(1938) hervorgeht, daß Barbiturate in hohen Konzentrationen eine Fortleitung von Aktionspotentialen in peripheren Nerven hemmen. Ebenso ist für Ketamin von Dowdy et al.(1973) eine solche Wirkung am isolierten Nerven des Frosches beschrieben worden.
Neben der Blockade der axonalen Leitung ist zweitens wegen ihrer besonderen Empfindlichkeit die synaptische Transmission in den vagalen Ganglien und an den sino-atrialen Schrittmacherzellen von besonderem Interesse. Beide Strukturen liegen subepikardial, die Ganglien zum großen Teil in unmittelbarer Nähe zum Schrittmachergewebe, d.h. zum Sinusknoten (Calaresu & Louis, 1967 ; Skog, 1973). Eine Beeinflus-

sung dieser vagalen Transmission durch Anästhetika als Ursache der Tachykardien muß in Betracht gezogen werden, da in zahlreichen in-vitro Versuchen, allerdings an sympathischen Ganglien, die Fähigkeit der Injektionsanästhetika, synaptische Transmission zu unterbinden, eindeutig nachgewiesen werden konnte. So wurde eine ganglienblockierende Wirkung sowohl für verschiedene Barbiturate wie Amylobarbital, Butobarbital und Pentobarbital (Exley,1954 ; Nicoll & Iwamoto, 1978 ; Lindmar et al.,1979) als auch für Ketamin (Gallagher et al.,1976 ; Mahmoodi et al.,1980) beschrieben.
Das Neuroleptikum Dehydrobenzperidol wurde schließlich in die Studie mit einbezogen, da auch hierbei nach Applikation therapeutischer Dosierungen tachykarde Herzreaktionen beobachtet werden (Schaper et al.,1963 ; Morrison et al.,1970), deren Genese von einigen Autoren ebenfalls auf eine antimuskarinische (atropinartige) Wirkung zurückgeführt wird (Parmentier & Dagnelie,1979).

Es gibt also eine Reihe von Hinweisen, die vermuten lassen, daß neben der zentralen Hemmung vagaler Neurone auch eine Blockade peripherer cholinerger Elemente als Ursache der tachykarden Herzfrequenzreaktionen dieser Anästhetika zu erwägen ist. Ob dies tatsächlich der Fall ist, sollte im ersten Teil der Studie untersucht werden.

Im zweiten Teil der Untersuchung sollte geklärt werden, an welchem Ort der Übertragungskette des Vagus - prä- und post-

ganglionäre vagale Neurone, parasympathische Ganglien oder sino-atriale Schrittmacherzellen - die Pharmaka ihre blokkierende Tätigkeit entfalten.

Da zu den hier dargestellten Problemen bisher keine systematischen Untersuchungen vorliegen, wurde diese Studie durchgeführt. Sie sollte im wesentlichen zur Beantwortung der folgenden Fragen führen :

1. Haben die geprüften Pharmaka eine periphere vagusblockierende Wirkung ?
2. An welchen Schaltstellen der vagalen Übertragungskette findet diese Blockade statt ?

2. Methodik

2.1 Methodischer Ansatz

Zur Beantwortung der ersten Frage, ob die geprüften Injektionsanästhetika eine periphere vagusblockierende Wirkung haben, wurden sie im ersten Teil der Studie in aufsteigenden Konzentrationen intraperikardial appliziert und ihr Einfluß auf die Herzfrequenzreaktion nach Elektrostimulation des Vagus untersucht.

Um die zweite Frage zu klären, an welcher Schaltstelle der vagalen Übertragungskette diese Blockade stattfindet, wurden schließlich ihre Wirkungen auf die beiden Reizmodalitäten - Elektrostimulation des Vagus und intravenöse Injektion von Acetylcholin, dem physiologischen Neurotransmitter in Ganglien und Sinusknoten - mit denen von Hexamethonium und Atropin verglichen.

Dabei liegen folgende Überlegungen zugrunde :

Hexamethonium wird aufgrund seiner ausschließlichen Wirkung auf die ganglionäre Transmission (Paton & Zaimis ; 1951, 1952) die Herzfrequenzreaktion auf Elektrostimulation des Vagus hin weitgehend abschwächen, wohingegen der Herzfrequenzabfall nach intravenöser Applikation einer äquipotenten Acetylcholindosis weitgehend erhalten bleibt.

Atropin dagegen wird durch selektive Besetzung der muskarinergen Rezeptoren der sino-atrialen Schrittmacherzellen die Effekte beider Reizmodalitäten in gleichem Maße reduzieren.

Der Vergleich der Reaktionsmuster der Injektionsanästhetika

UNIV. LEIPZIG

auf die beiden oben genannten Reizmodalitäten mit denen von Atropin und Hexamethonium soll dann eine Aussage über den Wirkort der getesteten Pharmaka ermöglichen.

2.2 Präparation

Die Versuche wurden an 29 decerebrierten Katzen beiderlei Geschlechts mit einem Gewicht von 2,1 - 3,6 kg (mittleres KG = 2,8 ± 0,4 kg) durchgeführt.

2.2.1 Decerebration

Die Decerebration wurde zur Vermeidung von Wechselwirkungen zwischen den Narkosemitteln und den zu testenden Pharmaka nach dem von Pollock und Davies (1923) angegebenen Verfahren durchgeführt. Dabei wurden die Katzen durch transorale Koagulation der A.basilaris und Unterbindung der Carotiden beiderseits für die Dauer von mindestens 30 min anämisch bis zur mittleren Pons decerebriert, so daß der rostral davon gelegene Anteil des ZNS ausgeschaltet wurde.
Für die Dauer der Decerebration, d.h. maximal 30 min, wurden die Tiere über eine Starlingpumpe (Braun Melsungen) mit Halothan (0,5 - 1,0 Vol.%) und Stickoxydul-Sauerstoff (N_2O/O_2 = 2:1) kontrolliert beatmet.
Im weiteren Verlauf des Versuches wurden die Katzen mit einem 40%-igen Sauerstoff-Luft-Gemisch beatmet und die Effektivität der Beatmung durch regelmäßige Messung der Blutgase und des Blut-pH-Wertes kontrolliert.
Zwischen Narkoseeinleitung und eigentlichem Versuchsbeginn

vergingen mindestens 3-4 h, so daß mit Interferenzen zwischen Narkosemitteln und geprüften Injektionsanästhetika nicht mehr zu rechnen war.

2.2.2 Einlegen eines Perikardbeutelkatheters

Um die Pharmaka in den Herzbeutel applizieren zu können, wurden die Katzen in Linksseitenlage im 4.ICR thorakotomiert und der Perikardbeutel durch einen 3-4 mm langen Schnitt inzidiert. Durch diese Öffnung hindurch wurde ein flexibler, mit seitlichen Austrittsöffnungen versehener PVC-Katheter in die Nähe des rechten Vorhofs vorgeschoben. Der Verschluß des Perikards erfolgte durch eine Tabaksbeutelnaht. Eventuell vorhandene Undichtigkeiten wurden mit dem Gewebekleber Histoacryl^{R} beseitigt. Auf diese Weise wurde das Austreten der Pharmaka in die Thoraxhöhle verhindert. Die instillierten Volumina von 2 ml erwiesen sich einerseits als ausreichend, die für unsere Untersuchungen relevanten Vorhofstrukturen, nämlich vagale Axone, vagale Ganglien und den Sinusknoten, während der Einwirkungszeit von 20 min ständig zu umspülen, andererseits waren sie nicht so groß, daß sie die diastolische Füllung des Herzens behindern konnten. Um den Tamponadeeffekt konstant zu halten, befand sich während der gesamten Versuchsdauer ein äquivalentes Volumen im Perikardbeutel (Sleight et al.,1969).
Der Vorteil der Methode der lokalen Applikation der Pharmaka ins Perikard besteht darin, daß die reproduzierbare Wirkung

der Pharmaka auf die verschiedenen neuronalen Elemente des Herzens zu lokalisieren ist, systemische Ausbreitung der Pharmaka aber weitgehend verhindert werden kann. Hierfür spricht auch die Tatsache, daß die Nachkontrollen die zugehörigen Vorkontrollwerte schnell wieder erreichen. Dies ist auch eine Voraussetzung dafür, daß mehrere Pharmaka an derselben Katze geprüft werden können.

2.2.3 Präparation der Nn. vagi

Der operative Teil wurde mit der Freipräparierung der beiden Nn. vagi abgeschlossen, die unter dem biokularen Operationsmikroskop (Leitz) von ihrer Bindegewebsscheide und dem Epineurium befreit wurden. Unmittelbar vor Versuchsbeginn wurden beide Vagi in Höhe des Schildknorpels durchtrennt, d.h. dezentralisiert. Während der letzten Präparationsschritte und für die gesamte Dauer des Versuchs lag der distale Vagusstumpf unter körperwarmem Paraffinöl, um seine Austrocknung zu verhindern.

2.3 Registrierungen

Die Messung des Blutdrucks erfolgte über einen von der A.femoralis aus in die thorakale Aorta vorgeschobenen Katheter mit angeschlossenem Druckwandler (Statham P 37 B). Das EKG wurde über Nadelelektroden von den Extremitäten abgeleitet und nach Ansteuerung eines Kardiotachometers (Beckman Typ 9857) als Herzfrequenz registriert. Beide Parameter wurden kontinuierlich auf einem Multikanalschreiber (Beckman Typ RM

Dynograph Recorder) aufgezeichnet und gleichzeitig auf ein Magnetband (Teac R-510 Data Recorder) zur späteren, detaillierten Auswertung gespeichert.
Die Körpertemperatur der Katze wurde mit Hilfe einer Heizlampe während des Versuchs auf 37°C rectal eingestellt.

2.4 Elektrostimulation des N.vagus

Das distale Ende eines Vagus wurde auf eine Reizelektrode gelegt und mit einem Stimulator (Grass S 88) über eine Isolationseinheit (Grass SIU 5) mit Rechteckimpulsen von 0,5 ms Dauer, bei supramaximalen Spannungen von 12 - 28 V und mit den Frequenzen 1,2,4,8,16 und 32 Hz gereizt.
Der rechte N.vagus wurde bis auf zwei Ausnahmen bevorzugt, da sein negativ chronotroper Effekt auf das Herz bei Reizung größer war als der des linken (Rushmer, 1958).
Die Reizung mit supramaximalen Spannungen ist von Bedeutung, um intra- und interindividuelle Schwankungen der Widerstände des N.vagus und seiner einzelnen Fasern zu eliminieren und vorgetäuschte Blockadeeffekte bei submaximalen Reizspannungen zu vermeiden (Harman & Reeves, 1968). Dieser Parameter wurde deshalb in jedem Versuch für jede Reizfrequenz neu bestimmt, indem die Reizspannung so weit erhöht wurde, bis keine weitere negativ chronotrope Wirkung mehr eintrat.
Die Vagusstimulation erfolgte bei jeder Frequenz für mindestens 10 sec. Diese Zeit ist nach Untersuchungen von Weiss (1975), der am isolierten Vorhof-Vagus-Präparat des Kaninchens unabhängig von der gewählten Reizfrequenz bereits nach

2 sec einen 90%-igen Reizerfolg feststellte, ausreichend für die Einstellung eines konstanten Herzfrequenzniveaus. Ausgewertet wurde für jede Frequenz der maximale Reizeffekt, der sich in der Regel am Ende der jeweiligen Reizperiode einstellte.

2.5 Untersuchte Pharmaka

In dieser Studie wurden die drei Injektionsanästhetika Methohexital, Althesin und Ketamin sowie das Neuroleptikum Dehydrobenzperidol im Hinblick auf ihre peripher-vagolytischen Eigenschaften untersucht.

Methohexital ist ein ultrakurzwirkendes Barbitursäurederivat.

Althesin (Glaxo CT 1341), ein kurzwirkendes Steroidanästhetikum, besitzt zwei wirksame Komponenten, Alphaxalon (I) und Alphadion-21-acetat (II), im Verhältnis 3:1, wobei das Steroid (II) nur halb so wirksam ist wie Steroid (I). Aus diesen Angaben errechnet sich der Anteil des Steroid (I) an der Aktivität des Althesins zu ca. 86%, weshalb auch die Konzentrationsangaben in wirksamem Steroid (I) erfolgen.

Ketamin, ein Phencyclidinderivat, ist insofern von besonderem Interesse, als es im Gegensatz zu den anderen hier untersuchten Injektionsanästhetika eine stimulierende Wirkung auf das Herz- und Kreislaufsystem hat, d.h. es steigert neben der Herzfrequenz auch den Blutdruck durch Erhöhung des Herzminutenvolumens und des peripheren Gesamtwiderstandes.

Bei Dehydrobenzperidol handelt es sich schließlich um ein Neuroleptikum aus der Butyrophenon-Reihe, welches zusammen

mit Fentanyl in der Neuroleptanalgesie zur Anwendung kommt.

Alle Konzentrationen der geprüften Injektionsanästhetika, wie auch diejenigen der Referenzpharmaka Atropin und Hexamethonium, wurden durch Verdünnung der handelsüblichen Stammlösungen mit physiologischer Kochsalzlösung hergestellt (siehe Tabelle 1). Sie wurden vor jedem Experiment frisch angesetzt und auf 37°C temperiert. Die Konstanthaltung der Temperatur ist aus zwei Gründen unerläßlich :

Erstens reagieren die sino-atrialen Schrittmacherzellen sehr empfindlich auf Temperaturabweichungen mit einer Änderung der Automatizität , wodurch die Konstanz der Herzfrequenzen von Vor- und Nachkontrollen im Falle veränderter Temperatur für die Dauer der Versuchsserie nicht mehr gewährleistet ist (Badeer, 1951 ; Yamagishi & Sano, 1967).

Von Temperaturschwankungen unbeeinflußte Ausgangsherzfrequenzen sind aber eine Voraussetzung für die Ermittlung der tatsächlichen Blockadewirkungen der Pharmaka in einer Versuchsserie.

Zweitens verursacht schon eine Temperaturabnahme der Lösung um 10°C eine 50%-ige Reduktion der Acetylcholinfreisetzung unter Elektrostimulation des Vagus (Lindmar et al., 1979). Hypothermie würde daher bei subblockierenden Konzentrationen eine Hemmung vortäuschen.

Beide Fehlermöglichkeiten wurden in den eigenen Versuchen durch das Temperieren der Pharmakalösungen eliminiert.

Tab.1 : Konzentrationsbereich der intraperikardial applizierten Pharmaka in M/l und die pH-Werte ihrer Lösungen.

Pharmakon	M/l	pH-Wert
Atropinsulphat	$2,2 \times 10^{-8}$	5,9
MG 694,82	$1,1 \times 10^{-7}$	6,1
	$5,6 \times 10^{-7}$	6,2
	$2,8 \times 10^{-6}$	7,0
Hexamethoniumbromid	$8,0 \times 10^{-6}$	7,1
MG 362,21	$4,0 \times 10^{-5}$	7,2
	$2,0 \times 10^{-4}$	7,4
	$1,0 \times 10^{-3}$	7,7
Dehydrobenzperidol	$5,1 \times 10^{-6}$	6,3
MG 379,44	$2,6 \times 10^{-5}$	4,9
	$1,3 \times 10^{-4}$	4,0
	$6,6 \times 10^{-4}$	3,5
Methohexital-Natrium	$2,8 \times 10^{-4}$	8,3
MG 284,30	$1,1 \times 10^{-3}$	9,2
	$4,4 \times 10^{-3}$	9,8
Ketaminhydrochlorid	$2,9 \times 10^{-4}$	6,8
MG 273,74	$1,1 \times 10^{-3}$	6,1
	$4,6 \times 10^{-3}$	5,6
Althesin	$2,1 \times 10^{-4}$	6,5
Alphaxalon (I)	$8,3 \times 10^{-4}$	6,0
MG 332,9	$3,3 \times 10^{-3}$	5,5
Acetylcholinchlorid		
MG 181,68		

In Tabelle 1 sind neben den Konzentrationen die dazu gemessenen pH-Werte aufgeführt :
Eine Pufferung der Lösungen unterblieb, da sich ihr pH-Wert nach 20-minütiger Einwirkungsdauer im Perikard dem pH des Blutes weitgehend angeglichen hatte. Damit war auch das Verteilungsverhältnis zwischen ungeladener (=diffusionsfähiger) und geladener (= nicht diffusionsfähiger) Form dasselbe wie im Blut, was für das Diffusionsverhalten und damit letztendlich auch für die Konzentration an den Rezeptoren von ausschlaggebender Bedeutung war (Narahashi et al., 1971 ; Shrivastav, 1977).

2.6 Versuchsablauf

2.6.1 Blockade des Vagusreizeffektes

Der Präparation schließt sich eine Pause von ca. 1 h Dauer an, während der sich Blutdruck und Herzfrequenz stabilisieren können. Auch die Konstanz der Reagibilität des Herzens auf Elektrostimulation des N.vagus wird durch mehrfache Reizung des Nerven unter Kontrollbedingungen überprüft, wobei gleichzeitig die Ermittlung der Reizparameter erfolgt. Nur wenn diese Voraussetzungen erfüllt sind, kann der Versuch beginnen.
Er gliedert sich in Vorkontrolle, Testung der verschiedenen Konzentrationen eines Pharmakons und Nachkontrolle. Die Vor-

kontrolle wird durch Elektrostimulation des Vagus mit Frequenzen von 1,2,4,8,16 und 32 Hz nach intraperikardialer Instillation von 0,9%-iger NaCl-Lösung gewonnen.
Die eigentlichen Testreizungen beginnen bei unverändertem Frequenzmodus mit der jeweils niedrigsten Konzentration eines Pharmakons, die nach Beendigung der Reizserie gegen die nächsthöhere Konzentration ausgetauscht wird. Die Einwirkungszeit, d.h. das Verbleiben der Pharmakakonzentrationen im Perikardbeutel beträgt stets 20 min (zur Begründung der gewählten Einwirkungszeiten siehe Methodenkritik !).
Der letzten Konzentration folgt die Spülung mit NaCl mit dem Ziel, das Pharmakon wieder vollständig aus dem Myokard auszuwaschen. Das Ende der gesamten Testserie ist dann erreicht, wenn der Verlauf der Nachkontrolle weitgehend dem der Vorkontrolle entspricht.
Abb. 1 zeigt eine repräsentative Darstellung des Versuchsablaufs am Beispiel von Dehydrobenzperidol.

2.5.2 Blockade der Acetylcholinwirkung

Auch dieser Teil der Studie gliedert sich in Vorkontrolle, Testung des Anästhetikums und Nachkontrolle. Zur Gewinnung des Vorkontrollwertes wird eine Dosis Acetylcholin als Bolus rasch intravenös appliziert, und unter gleichzeitiger Spülung des Perikards mit physiologischer Kochsalzlösung der Herzfrequenzabfall in Schläge/min registriert.
Nach Einbringen des zu testenden Pharmakons in den Herzbeu-

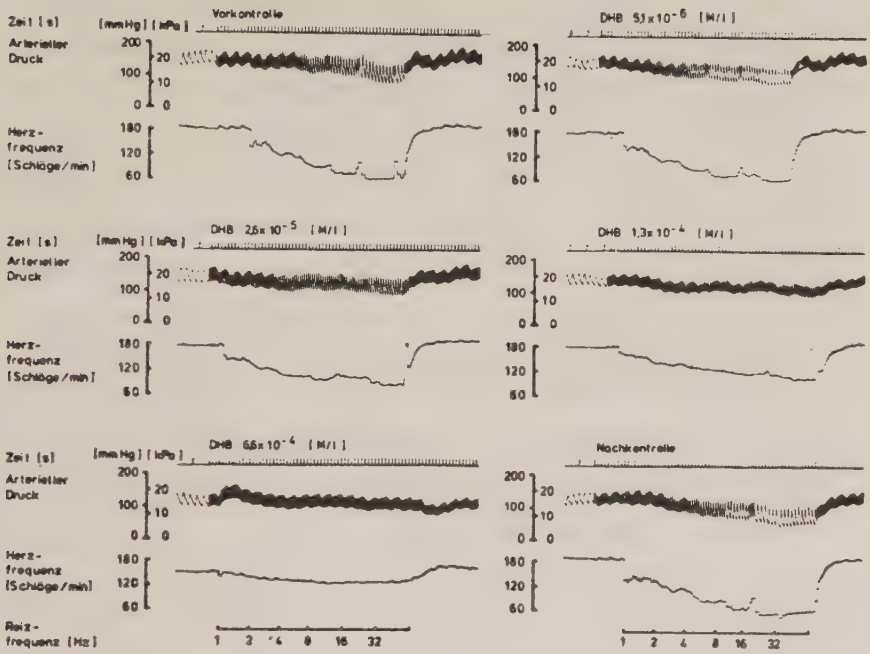

Abb.1:

Effekt verschiedener intraperikardialer Konzentrationen von Dehydrobenzperidol auf Herzfrequenz und Blutdruck unter Elektrostimulation des rechten N.vagus mit supramaximalen Reizspannungen bei einer beidseitig vagotomierten und decerebrierten Katze. Die Querbalken unter den Registrierungen bezeichnen den Frequenzgang der Vagusstimulation. Originalregistrierung des Versuchs vom 25.4.1981
Während der Vor- und Nachkontrollen führt Elektrostimulation des Vagus zu einer starken, reizfrequenzabhängigen Bradykardie, ein Effekt, der durch ansteigende intraperikardiale DHB-Konzentrationen abgeschwächt wird, d.h. DHB ist in der Lage, die vagale Übertragungskette zum Herzen weitgehend zu blockieren.

tel für eine Zeitdauer, die der im Reizversuch entspricht, wird die Applikation einer identischen Acetylcholindosis wiederholt und der gleiche Parameter gemessen.
Die Nachkontrolle folgt wiederum nach gründlicher Spülung mit NaCl.

2.7 Datenanalyse

Ausgewertet wird im Vagusreizversuch für jede Konzentration und jede Reizfrequenzgruppe nur der maximale Reizeffekt, der in Prozent der Vorkontrolle ausgedrückt wird. In dieser Form erfolgt auch die graphische Darstellung mit Vorkontrolle, Nachkontrolle und Reizantwortkurven.
Die Darstellung der Blockade des Herzfrequenzabfalls nach intravenöser Gabe von Acetylcholin erfolgt in einem Säulendiagramm, in dem die Änderungen der Herzfrequenz als Absolutwerte in Schläge/min aufgetragen werden. Der Vergleich mit den Wirkungen von Atropin und Hexamethonium soll eine Aussage über den Wirkungsort der Pharmaka ermöglichen.

Um die Effektivität der in beiden Versuchsserien mit einem Pharmakon erzielten Blockade vergleichen zu können, müssen der Berechnung der Hemmung gleiche Vorkontrollwerte zugrundegelegt werden. Dies ist deshalb erforderlich, weil nach Untersuchungen von Larrabee & Holaday (1952) die depressorische Wirkung von Pharmaka auf die synaptische Transmission mit steigender Frequenz der Elektrostimulation zunimmt.

Der Herzfrequenzabfall der Acetylcholinkontrolle dient hierbei zweckmäßigerweise als vorgegebene Größe, zu der der identische Wert auf der Vagusreizkontrollkurve aufgesucht wird. Zugehörige Reizfrequenz und Herzfrequenzabfall werden abgelesen und zum direkten Vergleich ebenfalls im Säulendiagramm graphisch dargestellt. Die den acetylcholinbedingten Herzfrequenzabfällen entsprechenden Vagusreizfrequenzen liegen zwischen 1,1 und 1,3 Hz und damit im unteren physiologischen Aktivitätsbereich dieses efferenten Herznerven (Jewett,1964).
Da es sich beim Wert des Herzfrequenzabfalls unter Vagusreiz um eine konstruierte Größe handelt, erfolgt ihre Darstellung in Abb.4 ohne Angabe von Standardabweichungen.

Die Auswertung der gesammelten Daten erfolgt mit einem programmierbaren,druckenden Tischrechner, der Mittelwerte, Standardabweichungen und die statistischen Testparameter berechnet. Zur Prüfung der Signifikanz der Differenzen zwischen den Herzfrequenzwerten, die sich bei Elektrostimulation des Vagus mit den Reizfrequenzen von 1-32 Hz unter Kontrollbedingungen einstellten und denjenigen nach intraperikardialer Applikation des Pharmakons, wurde der Student-t-Test für gepaarte Stichproben herangezogen, da die Nervenreizungen unter vergleichbaren Bedingungen bei jeweils gleichen Tieren erfolgten. Als Signifikanzgrenze wurde in allen Versuchen das 5%-Niveau festgelegt.

3. Ergebnisse

3.1 Blockade des Vagusreizeffektes

Mit Ausnahme von Methohexital hemmten alle anderen Pharmaka konzentrationsabhängig die durch Elektrostimulation eines N.vagus induzierten Herzfrequenzabfälle. Diese Feststellung sei auch zur Verdeutlichung des methodischen Vorgehens und der Art der Analyse zunächst anhand einer Originalregistrierung am Beispiel des DHB in Abb.1 erläutert.
In der Vor- wie auch in der Nachkontrolle, die nach gründlichem Spülen mit 0,9%-iger Kochsalzlosung über einen Zeitraum von ca. 40 min ermittelt wurde, bewirkt Elektrostimulation des N.vagus einen Reizfrequenz-proportionalen Abfall der Herzfrequenz von 180 Schlägen/min auf 60 Schläge/min und einen leichten Blutdruckabfall. Dieser Vagusreizeffekt wird durch ansteigende intraperikardiale Konzentrationen von DHB, also konzentrations-proportional abgeschwächt, jedoch nicht vollständig blockiert.

Die Reizfrequenz-/Herzfrequenzbeziehung war in allen Versuchen trotz unterschiedlicher Ausgangsherzfrequenz formal identisch und hatte bei einer Reizfrequenz von 32 Hz ein weitgehendes Maximum. Zu Vergleichszwecken wurde deshalb für jede Reizfrequenzstufe die Herzfrequenzänderung ausgewertet und in Prozent des maximalen Effektes bei 32 Hz ausgedrückt. Solche Reizfrequenz-/Effektbeziehungen wurden für jede ein-

zelne Vagusstimulationsperiode aufgetragen und ihr Verhalten in Abhängigkeit von der intraperikardialen Pharmakonkonzentration analysiert.

Nach dem Ergebnis der zusammenfassenden Darstellung aller Versuche in Abb.2 kommt man zu folgendem Resultat : Mit Ausnahme von Methohexital, das den Herzfrequenzabfall nur bei hohen Reizfrequenzen abschwächt, ist der Blockadeeffekt bei allen anderen Pharmaka konzentrationsabhängig über den gesamten Reizfrequenzbereich deutlich und besonders bei den hohen Konzentrationen statistisch signifikant, ohne allerdings komplett zu sein. Am ausgeprägtesten ist die Hemmwirkung unter DHB und Ketamin im Bereich niedriger Reizfrequenzen zwischen 1 und 2 Hz, die den physiologischen Verhältnissen am nächsten kommen (Jewett,1964 ; Inoue et al.,1980).
Uneinheitlich gestalten sich die Reiz-/Effektbeziehungen für Ketamin und Dehydrobenzperidol. Während bei niedrigen Konzentrationen die Reiz-/Effektkurven in etwa gleichen Stufen zur Frequenzachse abknicken, ist der Hemmeffekt nach Überschreiten einer bestimmten Schwellenkonzentration - bei Ketamin von $1{,}1 \times 10^{-3}$ nach $4{,}6 \times 10^{-3}$ M/l und bei DHB von $1{,}3 \times 10^{-4}$ nach $6{,}6 \times 10^{-4}$ M/l - auffallend stark.
Die maximale Blockade beträgt bei einer Reizfrequenz von 32 Hz bei der jeweils höchsten Konzentration für Ketamin 61%, DHB 72% und Althesin 41%, im physiologischen Aktivitätsbereich des Vagus bei 2 Hz für Ketamin 37%, DHB 36% und Althesin 22%.

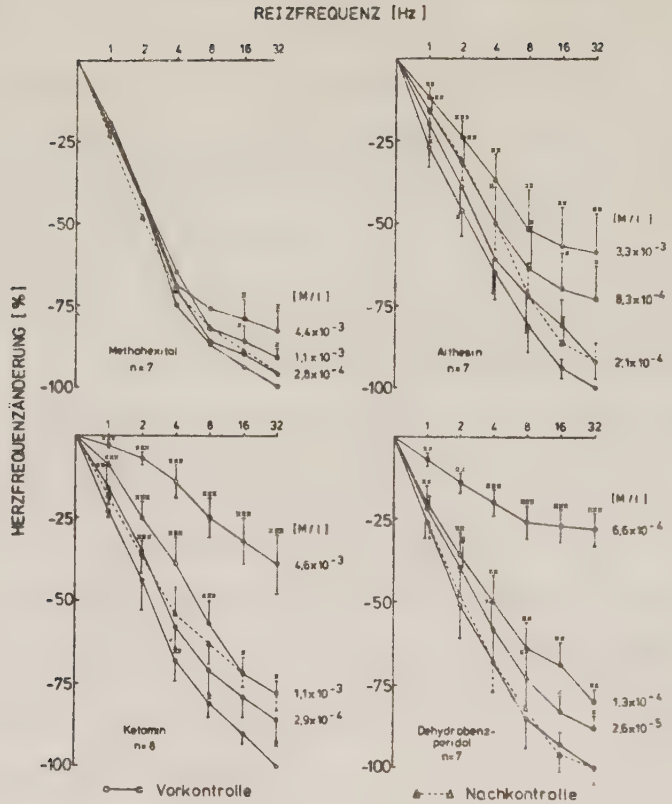

Abb.2:

Der Effekt verschiedener intraperikardial applizierter Pharmaka auf die Reizfrequenz-/Herzfrequenzbeziehung von vagotomierten und decerebrierten Katzen. Elektrostimulation des rechten N.vagus mit supramaximalen Reizspannungen. Mittelwerte und Standardabweichungen von je 7 bzw. 8 Katzen. Signifikanztest zwischen Kontrolle und dem Wert der Herzfrequenzänderung nach Pharmakaapplikation.
x=2p<0,05 ; xx=2p<0,01 ; xxx=2p<0,001
Die Reiz-/Effektbeziehungen werden von den Pharmaka konzentrationsabhängig nach rechts und oben verlagert, vor allem wenn man den physiologisch interessanten Reizfrequenzbereich von 1-4 Hz betrachtet, allerdings kaum durch Methohexital. Damit blockieren im physiologischen Aktivierungsbereich vagaler Herzefferenzen vor allem DHB und Ketamin, wohingegen Methohexital wirkungslos bleibt.

Die vagale Übertragungskette wird also durch Methohexital praktisch nicht, mittelstark durch Althesin und nach Überschreiten einer bestimmten Grenzkonzentration durch Ketamin und insbesondere durch Dehydrobenzperidol stark blockiert. Allerdings wurde durch keines der getesteten Pharmaka eine vollständige Blockade erzielt.
Die Ausgangsherzfrequenzen lagen in den Vorkontrollen aller Versuche zwischen 176 und maximal 208 Schlägen/min, im Mittel bei 191 Schlägen/min. Sie wurden nur durch die intraperikardiale Applikation der jeweils höchsten Konzentration von Althesin, Ketamin und Dehydrobenzperidol signifikant reduziert, während sie bei den niedrigen, in der Nähe des therapeutischen Dosisbereiches liegenden Wirkortkonzentrationen unverändert blieben.

3.2 Blockade des acetylcholininduzierten Herzfrequenzabfalls

Auf der Basis der soweit besprochenen Ergebnisse läßt sich nicht entscheiden, ob die Blockadeeffekte Folge der Wirkung der Pharmaka an der ganglionären Übertragung oder an den muskarinergen Rezeptoren der Effektorzellen im Sinusknoten selbst sind. Um über den genaueren Wirkungsort nähere Aufschlüsse zu erzielen, wurden zunächst die Effekte von Atropin und Hexamethonium nach intraperikardialer Anwendung auf die Reiz-/Effektbeziehungen studiert. Atropin ist bekanntlich ein Vagolytikum, das ausschließlich an muskarinergen Rezepto-

ren wirkt, während Hexamethonium selektiv die synaptische Transmission in den vagalen Ganglien blockiert.
Wie die zusammenfassende Darstellung dieser Ergebnisse in Abb.3 verdeutlicht, blockieren beide Pharmaka in Abhängigkeit von ihrer intraperikardialen Konzentration die Vagusreizeffekte, und zwar in ähnlicher Weise wie Althesin, Ketamin und Dehydrobenzperidol in Abb.2 . Besonders im Bereich der niedrigen Reizfrequenzen, die den physiologischen Verhältnissen nahekommen, ist die Blockadewirkung von Atropin annähernd vollständig, und zwar schon bei der verhältnismäßig niedrigen Konzentration von $5{,}6 \times 10^{-7}$ M/l. Deutlich ist dieser Hemmeffekt auch unter Hexamethonium ($1{,}0 \times 10^{-3}$ M/l) im niedrigen Reizfrequenzbereich.
Sieht man einmal davon ab, daß bei höheren Reizfrequenzen die Blockade unvollständig ist, so läßt sich für den physiologisch interessanten Bereich der niedrigen Reizfrequenzen feststellen, daß die durch Elektrostimulation eines Vagusnerven induzierte Bradykardie durch Atropin über Angriff an den muskarinergen Rezeptoren und durch Hexamethonium über Angriff an den vagalen Ganglien annähernd komplett verhindert werden kann.

Hinzuweisen ist schließlich auf die Tatsache, daß nach gründlicher Entfernung der Pharmaka aus dem Perikard die Blockade wieder weitgehend aufzuheben war.

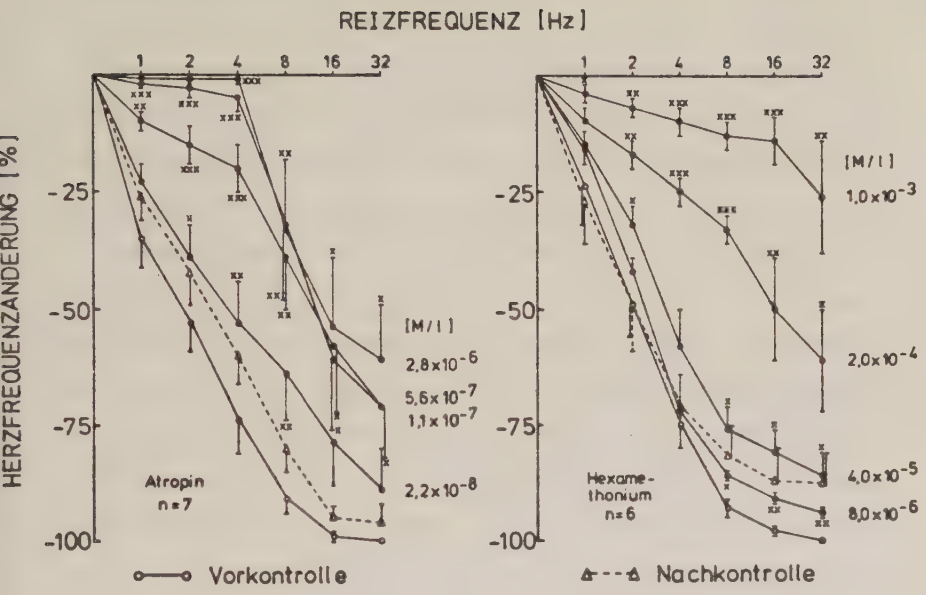

Abb.3:

Blockade des Vagusreizeffektes durch intraperikardiale Applikation von Atropin und Hexamethonium in Abhängigkeit von Konzentration und Reizfrequenz, untersucht an vagotomierten und decerebrierten Katzen. Dargestellt sind die mittleren Herzfrequenzänderungen in % und ihre Standardabweichungen von 6 bzw. 7 Katzen. Elektrostimulation des rechten N.vagus mit supramaximalen Spannungen. Signifikanztest zwischen Kontrolle und dem Herzfrequenzwert unter Vagusblockade.
x=2p<0,05 ; xx=2p<0,01 ; xxx=2p<0,001
Atropin und Hexamethonium verursachen beide eine konzentrationsabhängige Verringerung des Vagusreizeffektes. Die Frequenzabhängigkeit der Vagolyse äußert sich in der Abnahme der Hemmung im Bereich höherer Frequenzen, besonders deutlich zu sehen bei Atropin, d.h. Atropin und Hexamethonium bewirken im physiologisch interessanten Bereich der niedrigen Reizfrequenzen eine annähernd vollständige Hemmung der vagalen Übertragung, wohingegen der Effekt von Atropin im Bereich höherer Reizfrequenzen durch das von den vagalen Nervenendigungen freigesetzte und um die muskarinischen Rezeptoren konkurrierende Acetylcholin abgeschwächt wird.

Um zu sehen, an welcher Schaltstelle der vagalen Übertragungskette - ob an den vagalen Ganglien oder an den Effektorzellen des Sinusknotens selbst - die Pharmaka ihre Wirkung entfalten, wurden die verschiedenen Pharmaka schließlich intraperikardial appliziert und ihr Einfluß auf eine durch intravenöse Injektion von Acetylcholin, dem natürlichen Transmitter des Vagus, ausgelöste Herzfrequenzreaktion analysiert.

Unter der Prämisse einer gegensinnigen Wechselwirkung zwischen Pharmakon und Acetylcholin an der Effektorzelle, müßte dann der Acetylcholineffekt abgeschwächt werden bzw. die Acetylcholinwirkung müßte voll erhalten bleiben, wenn das Testpharmakon nur an der ganglionären Schaltstelle wirkt.

Acetylcholin wurde jeweils in einer Dosis intravenös injiziert (5-10 µg), die den gleichen Herzfrequenzabfall auslöste wie Elektrostimulation eines Vagusnerven im niedrigen Reizfrequenzbereich (1,1 - 1,3 Hz).

Die Herzfrequenzeffekte der Acetylcholininjektion bzw. des Vagusreizes wurden schließlich am Anfang und am Ende des Versuchs ohne Pharmakon im Perikard und dazwischen in Gegenwart der maximalen Blockierungskonzentration der Einzelpharmaka verglichen.

Das Ergebnis dieser Versuche ist in Abb.4 zusammengefaßt. Zunächst ist zu erkennen, daß während der Kontrollperioden vor und nach intraperikardialer Applikation der Pharmaka (jeweils die äußeren Säulenpaare) Acetylcholin und Vagusrei-

zung den gleichen Herzfrequenzabfall bewirken und daß diese Effekte in Gegenwart von Ketamin, Althesin und Dehydrobenzperidol (jeweils die mittleren Säulenpaare) bei beiden Testreizen stark vermindert sind. Beachtenswerterweise stimmen diese Reaktionsmuster mit dem von Atropin überein, das als selektiver Blocker der muskarinergen Rezeptoren an den sino-atrialen Schrittmacherzellen erwartungsgemäß die Effekte beider Reizmodalitäten annähernd, jedoch nicht vollständig antagonisiert. Aus dem Rahmen fällt nur das Reaktionsmuster unter Hexamethonium, bei dem als Zeichen seiner ausschließlichen Wirkung auf die ganglionäre Übertragung der Effekt der intravenösen Injektion von Acetylcholin in vollem Ausmaß erhalten bleibt.

Da sich der Effekt der drei getesteten Pharmaka (Ketamin, Althesin und DHB) mit dem von Atropin deckt, nicht jedoch mit dem von Hexamethonium, liegt der Schluß nahe, daß die untersuchten Injektionsanästhetika ihre peripher-vagolytische Wirkung an den sino-atrialen Schrittmacherzellen ausüben.

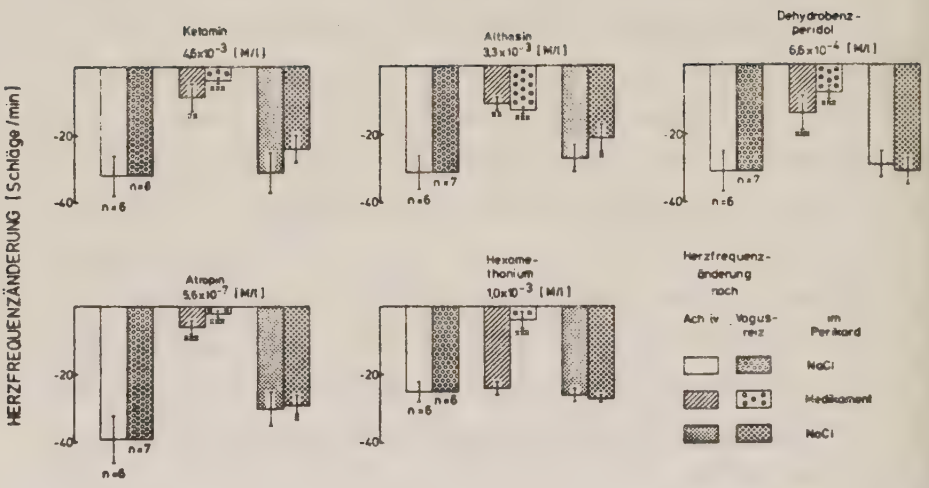

Abb.4:

Blockade des Herzfrequenzabfalls unter Vagusreiz mit 1,1-1,3 Hz verglichen mit derjenigen bei intravenöser Applikation einer hinsichtlich der Herzfrequenzreaktion äquipotenten Dosis Acetylcholin (5-10 ug). Elektrostimulation des rechten N.vagus mit supramaximalen Reizspannungen. Mittelwerte und Standardabweichungen von decerebrierten und vagotomierten Katzen. Signifikanztest zwischen Kontrolle, die unter intraperikardialer Applikation von 0,9%-iger NaCl gewonnen wurde, und verbliebener Restreaktion nach intraperikardialer Instillation des Pharmakons.
x=2p<0,05 ; xx=2p<0,01 ; xxx=2p<0,001
Dehydrobenzperidol, Ketamin und Althesin wirken qualitativ wie Atropin, indem sie die Herzfrequenzreaktion sowohl auf Vagusreiz als auch auf Acetylcholininjektion hin in gleicher Weise hemmen. Im Gegensatz dazu bleibt bei Hexamethonium, einem ausschließlichen Ganglienblocker, die Herzfrequenzänderung nach intravenöser Injektion von Acetylcholin vollständig erhalten. Dies bedeutet, daß die Vagusblockade durch Wirkung der Pharmaka an den muskarinergen Rezeptoren der sino-atrialen Schrittmacherzellen verursacht wird.

4. Methodenkritik

Hinsichtlich des Versuchsansatzes sind die folgenden Probleme zu diskutieren :

1.) Inwieweit werden die Blockadeeffekte durch die Prüfung mehrerer Pharmaka an einer Katze verfälscht und darf die Reproduzierbarkeit der Acetylcholinwirkung nach intravenöser Gabe ohne Einschränkungen vorausgesetzt werden ?

2.) Sind die beiden Reizmodalitäten - Elektrostimulation des Vagus und intravenöse Injektion von Acetylcholin - miteinander vergleichbar ? Dies ist nämlich für die Diskussion des Wirkortes von entscheidender Bedeutung .

3.) Ist die Blockade des elektrostimulatorisch provozierten vagalen Impulsstroms mit der Hemmung der spontanen vagalen Efferentenaktivität vergleichbar ? Nur unter dieser Bedingung dürfen nämlich die Versuchsergebnisse zur Begründung der Tachykardien in Narkose herangezogen werden.

4.) Reichen die gewählten Einwirkungszeiten von 20 min zur Erreichung eines Konzentrationsgleichgewichtes zwischen perikardialer Flüssigkeit und Wirkort aus, denn nur dann können die einzelnen Pharmaka miteinander verglichen werden. Die Rolle der hierfür bedeutsamen Faktoren wie Länge der Diffusionsstrecke und Lipophilie der verschiedenen Pharmaka ist zu diskutieren.

Zu 1 : Um Wechselwirkungen zwischen den Pharmaka mit Vortäuschung stärkerer Blockadeeffekte bei Testung mehrerer Injektionsanästhetika an derselben Katze weitgehend ausschließen zu können, wurde auf die Reproduzierbarkeit der Nachkontrollen besonderer Wert gelegt. Nur aufgrund dieses Kriteriums ist eine Aussage über die Reversibilität der Blockade und damit über die Vollständigkeit der Entfernung eines Pharmakons vom Wirkort möglich. Bei Nichteintreten der Nachkontrolle wurde daher der Versuch verworfen. Aus dem gleichen Grund, um nämlich eine systematische Verfälschung der Ergebnisse zu vermeiden, wurde mit jedem Experiment auch die Reihenfolge der applizierten Pharmaka geändert. Die rasche Wiedereinstellung der Ausgangsbedingungen in den Nachkontrollen nach Entfernung der Injektionsanästhetika aus dem Perikard belegt ihre ausschließlich lokale Ausbreitung und Wirkung.
Die Nachkontrollen im zweiten Teil der Untersuchung sollten neben den beiden oben genannten Kriterien zusätzlich das Fehlen einer Kumulation der Acetylcholinwirkung unterstreichen. Eine solche ist schon deshalb nicht zu erwarten, da der Transmitter in den verwendeten Dosierungen von 5-10 µg (entsprechend $2{,}8 \times 10^{-8}$ bis $5{,}5 \times 10^{-8}$ M) durch die im Plasma vorkommende Pseudocholinesterase, die eine Aktivität von 6,68 µmol $\times$ min^{-1} $\times$ ml^{-1} hat, innerhalb kürzester Zeit hydrolysiert wird (Somorin, 1978).
Unter diesen Voraussetzungen kann daher in unseren Versuchen davon ausgegangen werden, daß eine Verfälschung der Ergebnisse durch Wechselwirkung der Pharmaka nicht stattfindet.

Zu 2 : Ausgehend von der Tatsache, daß die drei Injektionsanästhetika Althesin, Ketamin und Dehydrobenzperidol die Herzfrequenzreaktion sowohl nach Elektrostimulation des Vagus als auch nach intravenöser Gabe von Acetylcholin in gleicher Weise hemmen, darf man nur dann zu dem Schluß gelangen, daß diese Blockade weitgehend an muskarinergen Rezeptoren stattfindet, wenn die beiden Reizmodalitäten vergleichbar sind. Daß dies der Fall ist, konnten Lindmar et al. (1979) zeigen, die im Perfusat des Hühnchenherzens nach Elektrostimulation des Vagus mit Frequenzen von 0,3-30 Hz einen Reizfrequenz-proportionalen Anstieg der Acetylcholinkonzentration feststellten. Aufgrund dieser pharmakologischen Befunde findet der in unseren Versuchen gewählte Frequenzbereich von 1-32 Hz seine rationale Begründung, beweisen sie doch die streng quantitative Beziehung zwischen Vagusreizfrequenz und Acetylcholinfreisetzung bis ca. 30 Hz. Eine Zunahme der Transmitterfreisetzung bei Erhöhung der Reizfrequenz über 32 Hz hinaus ist limitiert durch die Begrenzung der Fortleitungsgeschwindigkeit der vagalen Neurone.

Wenn man davon ausgeht, daß die Reiz-/Effektbeziehung Folge einer Besetzung der muskarinergen Rezeptoren mit Acetylcholin ist, dann lassen diese Argumente den Schluß zu, daß die beiden verwendeten Reizmodalitäten quantitativ und qualitativ vergleichbar sind und daß somit eine Aussage über den Angriffsort der getesteten Pharmaka zulässig ist.

Zu 3 : Läßt sich nun aber die Blockade des efferenten, durch Elektrostimulation provozierten Impulsstroms in der vagalen Übertragungskette, die in dieser Studie mit dem Terminus "Vagolyse" belegt wird, mit der Wirkung der Pharmaka auf den spontanen efferenten Aktionspotentialstrom vergleichen ? Diese Problematik wurde von Samodelov et al. (1982) in einem weitgehend methodengleichen Ansatz eingehend untersucht und dabei nachgewiesen, daß zwischen der Wirkung von Procain auf die reflektorisch bzw. elektrostimulatorisch ausgelöste Veränderung der vagalen Efferentenaktivität kein signifikanter Unterschied besteht. Die mit Procain erzielten Ergebnisse sind auf unsere Pharmaka deshalb anwendbar, da auch Procain eine Blockade dieses efferenten Herznerven durch Wirkung auf die vagale Transmission verursacht.

Zu 4 : Für die Geschwindigkeit der Einstellung eines Konzentrationsgleichgewichtes zwischen perikardialer- und Wirkortkonzentration ist zum einen die Lipophilie, gleichbedeutend mit der Diffusionsfähigkeit der Pharmaka im Gewebe, ein determinierender Faktor. So beträgt der Öl-/Wasserverteilungskoeffizient, ein die Lipophilie charakterisierendes Kriterium, für Methohexital 65 (Brand et al.,1963) und für Ketamin 77,5 (Virtue et al.,1967). Es handelt sich folglich um hoch fettlösliche und damit hoch gewebsdiffusionsfähige Pharmaka. Althesin verfügt über diese Eigenschaft in noch

höherem Maße, da es überhaupt nur unter Verwendung des Lösungsvermittlers Chremophor EL^{R} in wässriger Lösung gehalten werden kann. Die enorme Lipophilie von Dehydrobenzperidol zeigt der Vergleich der Löslichkeit in Wasser bzw. Chloroform. So sind weniger als 0,001 g DHB in 100 ml Wasser, aber 40 g DHB in 100 ml Chloroform löslich (Janicki & Gilpin,1978). Verglichen mit den Injektionsanästhetika weisen Atropin und Hexamethonium wesentlich geringere Lipophiliewerte auf. So ist Atropin in Chloroform und Äther praktisch unlöslich und weist einen Heptan-Wasser Koeffizienten von nur 0,00056 auf (Herz & Teschemacher, 1971). Hexamethonium dürfte sich hiervon nur unwesentlich unterscheiden.
Der Vergleich der Pharmaka bezüglich ihrer vagolytischen Wirkung wird also im wesentlichen davon abhängen, ob Atropin und Hexamethonium in der gewählten Einwirkungszeit von 20 min ein Gleichgewicht der Konzentrationen am Wirkort erreichen können.

Der zweite Faktor, der neben der Lipophilie der Pharmaka einen Einfluß auf deren Konzentrationen am Wirkort hat, ist die Länge der Diffusionsstrecke. Die für die Steuerung der Herzfrequenz relevanten und hier als Wirkorte in Frage kommenden neuronalen Strukturen, nämlich prä- und postganglionäre vagale Axone, vagale Ganglien und das sino-atriale

Schrittmachergewebe, liegen aufgrund histologischer Studien von Calaresu & Louis (1967) an Katzen am Übergang der Vena cava superior zum rechten Atrium in der Nachbarschaft der Crista terminalis, und zwar unmittelbar unter dem Epikard in einer Tiefe von nur 200-300 µm, und unterscheiden sich daher hinsichtlich der Diffusionsstrecke nicht voneinander.

Ist nun unter diesen Voraussetzungen ein Gleichgewicht der Konzentrationen zu erwarten ?
Die exaktesten Informationen zu diesem Problem liefern Untersuchungen über die von Lokalanästhetika benötigten Einwirkungszeiten, um an isolierten Nerven eine Leitungsblockade zu erzeugen. Bennett et al. (1942) stellten fest, daß die erforderliche Zeit mit Zunahme des Nervendurchmessers von 200 auf 1000 µm von 1 auf 19 min anstieg. Daß für Injektionsanästhetika ähnliche Diffusionsbedingungen gelten müssen, konnten Dowdy et al. (1973) an Hunden zeigen, denen sie Ketamin, Lidocain und Procain in einer 1,25%-igen Lösung in den Subarachnoidalraum injizierten. Die Spinalanästhesie, beurteilt anhand des Eintritts der Lähmung der hinteren Extremitäten, stellte sich bei Ketamin nach ca. 3,6 min ein, ohne signifikanten Unterschied zu den geprüften Lokalanästhetika. Die hier zusammengetragenen Argumente lassen daher für

die getesteten Injektionsanästhetika bei einer Diffusionsstrecke von 200-300 µm eine Einwirkungszeit von ca. 3-5 min als ausreichend erscheinen. Dies wurde in Einzelversuchen für jedes Pharmakon überprüft, indem der Erfolg der Elektrostimulation des Vagus 5 bzw.10 min nach Applikation der jeweiligen Konzentration verglichen wurde. Wie die nachfolgende Tabelle am Beispiel des Ketamins exemplarisch belegt, besteht zwischen den Reizerfolgen nach 5 bzw. 10 min kein signifikanter Unterschied (Tab. 2).

Reizfrequenz		1	4	16
		Herzfrequenzabfall		
Vorkontrolle mit NaCl 0,9%		36	92	136
Ketamin in M/l				
$2{,}9 \times 10^{-4}$	5'	16	60	100
	10'	20	64	112
$1{,}1 \times 10^{-3}$	5'	8	20	80
	10'	8	16	80
$4{,}6 \times 10^{-3}$	5'	4	8	52
	10'	4	4	48

Tab. 2 : Gegenüberstellung der Reizerfolge, beurteilt anhand des Herzfrequenzabfalls, bei Elektrostimulation eines N.vagus mit den Frequenzen 1, 4 und 16 Hz 5 bzw. 10 min nach intraperikardialer Applikation von verschiedenen Ketaminkonzentrationen.

Wesentlich länger war dagegen die Mindesteinwirkungsdauer von ca. 15 min bei Hexamethonium und Atropin, wohl bedingt durch die geringere Lipophilie. Diese Expositionszeiten befinden sich in guter Übereinstimmung mit denen von Thron & Waud (1968), die am isolierten Meerschweinchenvorhof die Wirkung des zuvor applizierten Parasympathomimetikums Carbachol durch Gabe von Atropin, in Abhängigkeit von dessen Konzentration, innerhalb von 10 bis 15 min vollständig antagonisieren konnten.
Die von uns gewählte Einwirkungszeit von 20 min je Konzentration scheint daher für alle getesteten Pharmaka geeignet zu sein, ein Gleichgewicht der Konzentrationen zwischen perikardialer Lösung und Wirkort herzustellen.

Vom Methodischen her dürfen infolgedessen bei den vorgegebenen Versuchszeiten die Wirkungen der Pharmaka miteinander verglichen werden. Aussagen über die Blockadewirkungen an der vagalen Übertragungskette sind aufgrund der anatomischen Beziehung der Nervenfasern zum Epikard vom Eintritt in den Herzbeutel bis zum Schrittmacher möglich, und letztendlich ist der Wirkort (Ganglien oder muskarinerge Rezeptoren) aufgrund der Vergleichbarkeit der beiden Reizmodalitäten - Elektrostimulation des Vagus und intravenöse Injektion von Acetylcholin - näher lokalisierbar.

5. Diskussion

Die Ergebnisse dieser Studie belegen eindeutig, daß Althesin, Ketamin und Dehydrobenzperidol die vagale Reizübertragung vom Perikard aus hemmen, und zwar in Abhängigkeit von der Konzentration. Wirkungsort der Pharmaka sind allem Anschein nach die muskarinergen Rezeptoren an den sino-atrialen Schrittmacherzellen.

Welche Faktoren sind nun aber dafür verantwortlich, daß von den peripheren vagalen Elementen - prä- und postganglionäre vagale Neurone, parasympathische Ganglien und sino-atriale Schrittmacherzellen -gerade letztere durch die Injektionsanästhetika blockiert werden ?
Da alle für eine Blockade in Frage kommenden vagalen Strukturen in einer Tiefe von 200-300 µm liegen (siehe Methodenkritik), kann die Topographie keine Rolle für die Spezifität der Hemmung spielen.
Im Gegensatz dazu stellt die unterschiedliche Empfindlichkeit der einzelnen vagalen Elemente gegenüber Pharmaka eine wichtige Determinante für die Selektivität der Blockade der Injektionsanästhetika dar, wie die folgenden Überlegungen zeigen sollen :
Für die Empfindlichkeit der axonalen Leitung gegenüber einer Blockade durch Pharmaka ist die Dicke der betreffenden Faser ein entscheidendes Kriterium. So konnte Seeman (1972) nach-

weisen, daß zur Blockade eines 15-20 µm dicken, markhaltigen Nerven (Sciatic-nerve Präparat des Kaninchens) die vierfache Konzentration von Barbiturat oder Chlorpromazin nötig ist, verglichen mit der Leitungsblockade einer 0,85 µm dicken, nicht-myelinisierten Faser (Vagus-C-Faser des Kaninchens). Die in dieser Studie für eine Leitungsblockade in Frage kommenden Axone haben einen Durchmesser von 3 µm (präganglionäre myelinisierte B-Fasern mit einer Leitungsgeschwindigkeit von 3-15 m/s ; McAllen & Spyer, 1976) bzw. 1 µm (postganglionäre nicht-myelinisierte C-Faserefferenzen mit einer Leitungsgeschwindigkeit von 1 m/s ; Hillarp, 1960), und es ist bei der Diskussion der Ätiologie der Vagusblockade unbedingt zu klären, inwieweit die getesteten Injektionsanästhetika einen Einfluß auf die Leitung der Aktionspotentiale in den B- bzw. C-Faserefferenzen haben. Für Ketamin ist von Dowdy et al. (1973) die Möglichkeit einer Leitungsblockade am isolierten, von seiner Perineuralscheide vollständig befreiten Sciatic-nerve Präparat beschrieben worden, doch gelang dies erst bei Konzentrationen von $8,6 \times 10^{-3}$ M/l annähernd vollständig. Legt man nun die etwa vierfach größere Empfindlichkeit der Vagus-C-Fasern in unseren Versuchen zugrunde, so kann man eine weitgehende Leitungsblockade bei ca. 2×10^{-3} M/l erwarten. Der Vergleich mit der höchsten in dieser Studie geprüften Wirkortkonzentration von Ketamin ($2,3 \times 10^{-4}$ M/l) zeigt jedoch, daß die Blockade der vagalen Übertragungskette schon bei ca. 1/10 derjenigen Ketaminkonzentration einsetzt, die sich aus der Schätzung der zur Leitungsblocka-

de vagaler C-Faserefferenzen notendigen Konzentration ergibt.
Daß dieser Empfindlichkeitsunterschied der vagalen Elemente nicht für Ketamin spezifisch ist, wird durch Untersuchungen von Larrabee & Posternak (1952) sowie Seeman (1972) nahegelegt, die für die verschiedensten Injektionsanästhetika eine 10 bis 20-fach höhere Empfindlichkeit der synaptischen Transmission gegenüber der Blockade der axonalen Leitung feststellten.
Es erscheint daher gerechtfertigt anzunehmen, daß sowohl Ketamin, als auch Althesin und DEB ihre Blockade der peripheren vagalen Übertragungskette durch Suppression der vagalen Transmission und nicht der axonalen Konduktion ausüben.

In Beantwortung der Frage nach dem eigentlichen Wirkort - Ganglien oder sino-atriale Schrittmacherzellen - konnte zwar in dieser Studie für die geprüften Injektionsanästhetika gezeigt werden, daß sie die vagale Übertragungskette zum Herzen an den sino-atrialen Schrittmacherzellen blockieren (Abb.4). Inwieweit jedoch eine zusätzliche Hemmung der ganglionären Übertragung an der Vagusblockade beteiligt ist, läßt sich mit der in dieser Untersuchung verwendeten Methode nicht weiter spezifizieren. Zumindest für Althesin und Ketamin ist nämlich bekannt, daß vergleichbare Konzentrationen (ca. 10^{-4} M/l) bei in-vitro Versuchen an sympathischen Paravertebralganglien des Frosches (Gallagher et al., 1976) und am Vasdeferens Präparat des Meerschweinchens (Mahmoodi et al.,1980) die synaptische Transmission in Ganglien blockieren können.

Welche Bedeutung haben nun die Blockadeeffekte für das Verständnis der tachykarden Herzfrequenzreaktionen nach intravenöser Anwendung der zur Diskussion stehenden Pharmaka ?
Um dies beurteilen zu können, ist es notwendig, die Pharmakakonzentrationen an den postulierten Wirkorten, hier den muskarinergen Rezeptoren der sino-atrialen Schrittmacherzellen, abschätzen zu können. Diese sind aufgrund der Diffusionsstrecken von 200-300 µm bei intraperikardialer Applikation der Pharmaka an den Rezeptoren wahrscheinlich nur geringfügig niedriger als in der Perikardlösung. Zur Schätzung der Wirkortkonzentrationen, z.B. von Ketamin, kann die Untersuchung von Inoue (1983) herangezogen werden, der bei beidseits vagotomierten Katzen nach Elektrostimulation eines Vagus mit 4 Hz und intravenöser Gabe von Ketamin (5 mg/kg) eine inkomplette, transitorische Blockade dieses Herznerven mit Wiederanstieg der Herzfrequenz um 20 Schläge/min beobachtete. Die nach Applikation dieser Dosis beim Menschen auftretenden Ketaminplasmaspiegel betragen nach Chang & Glazko (1972) etwa $1{,}5 \times 10^{-5}$ M/l in den ersten 1-2 min. Unter diesen Voraussetzungen - hohe Lipophilie von Ketamin und kurze Distanz der Schrittmacherzellen zur versorgenden Sinusknotenarterie (5-10 µm) - kann man davon ausgehen, daß die Wirkortkonzentrationen der Blutkonzentration mit einer geringfügigen zeitlichen Verzögerung folgen.
Die zur Erzielung einer gleichgroßen Vagusblockade von 20 Schlägen/min eingesetzte intraperikardiale Konzentration betrug in unseren Versuchen $2{,}9 \times 10^{-4}$ M/l, war also etwa 20-

mal größer. Da bei identischer Vagusblockade die Rezeptorkonzentrationen bei beiden Applikationsarten etwa dieselben sein werden, kann man daraus einen Konzentrationsgradienten von maximal 20 für Ketamin vom Perikard zu den Wirkorten abschätzen. Wegen der Nachbarschaft des Sinusknotens zum Perikardialraum, Entfernung nur ca. 200-300 µm, wird der Konzentrationsgradient jedoch wahrscheinlich für alle geprüften Injektionsanästhetika bedeutend kleiner sein.

Zur Beantwortung der Frage, ob den festgestellten Blockadeeffekten eine Bedeutung für die tachykarde Herzfrequenzeinstellung in Narkose zukommt, ist es sinnvoll, die geschätzten Wirkortkonzentrationen einschließlich der dabei erzielten Blockadeeffekte mit den Plasmakonzentrationen nach therapeutischer Dosierung und den dazugehörigen Herzfrequenzänderungen zu vergleichen.

Für Methohexital weist z.B. die niedrigste, geprüfte Wirkortkonzentration einen Wert von $1,4 \times 10^{-5}$ M/l im Vergleich zur Plasmakonzentration beim Menschen von $3,0 \times 10^{-5}$ M/l nach 90 s und $1,4 \times 10^{-5}$ M/l nach 2-3 min auf (Sunshine et al., 1966). Während jedoch die Plasmakonzentrationen in Narkose nach therapeutischer Dosierung von 2 mg/kg Methohexital eine Tachykardie von 20-30 Schlägen/min verursachen, zeigen bei der Katze sowohl vergleichbare als auch 16-fach überhöhte Wirkortkonzentrationen von $2,2 \times 10^{-4}$ M/l im physiologischen

Aktionsbereich des Vagus keine signifikante Blockadewirkung. Mit Sicherheit kann daher eine peripher-vagolytische Wirkung als Ursache der Tachykardien nach intravenöser Injektion von Methohexital in Narkose ausgeschlossen werden. Diese Ergebnisse stimmen mit den von McKenzie et al. (1976) und Jackson & Richards (1977) erhobenen Befunden bei zwei Barbitursäurederivaten, Pentobarbital und Thiopental, überein. So registrierten Jackson & Richards an Hunden, die mit Chloralose (80 mg/kg) narkotisiert waren, nach intravenöser Injektion von Pentobarbital (5 und 10 mg/kg) keine Änderung des peripheren Vagusreizeffektes.

Bei Althesin liegen die Plasmakonzentrationen von Steroid (I), der wirksamen Komponente, nach Applikation von 0,061 ml/kg beim Menschen zwischen $3,2 \times 10^{-6}$ M/l nach 2 min und $1,8 \times 10^{-7}$ M/l nach 10 min (Dubois et al., 1975). Die in unseren Versuchen erreichten Wirkortkonzentrationen bewegen sich dagegen zwischen $2,1 \times 10^{-5}$ M/l und $3,3 \times 10^{-4}$ M/l unter Zugrundelegung eines Konzentrationsgradienten von ca. 10. Trotz der höheren Konzentrationen wurde z.B. bei $2,1 \times 10^{-5}$ M/l nur bei Vagusreiz mit 2 Hz eine signifikante Blockade erzielt. Wie bei Methohexital ist also auch bei Althesin die Tachykardie in Narkose nicht die Folge einer peripheren Vagolyse.

Nach i.v.-Applikation von 2,2 mg/kg Ketamin (Chang & Glazko, 1972) fallen die Plasmakonzentrationen beim Menschen von $6,4 \times 10^{-6}$ M/l in der Einleitungsphase einer Narkose auf

$1{,}6 \times 10^{-6}$ M/l nach 35 min ab. Die geprüften Wirkortkonzentrationen verursachen zwar eine signifikante Blockade, liegen mit $1{,}45 \times 10^{-5}$ M/l bis $2{,}3 \times 10^{-4}$ M/l aber auch höher als die Plasmaspiegel. Dieses Ergebnis wird bestätigt durch die einmalige Testung einer niedrigeren, therapeutischen Wirkortkonzentration von Ketamin ($3{,}6 \times 10^{-6}$ M/l), die bei keiner Vagusreizfrequenz eine signifikante Änderung des Reizerfolges bewirkte. In guter Übereinstimmung hiermit befinden sich die Aussagen von Seifen & Mehmel (1971), die an narkotisierten Hunden unter Ketamininfusion (2 mg/kg/min) eine Blockade des Herzfrequenzabfalls bei Vagusreiz fanden und dies auf einen antimuskarinischen Effekt von Ketamin zurückführten. Aufgrund der Dauerapplikation von Ketamin wurden jedoch auch hier Plasmakonzentrationen erreicht, die über denjenigen nach therapeutischer Dosierung liegen. In einer ähnlichen Versuchsanordnung konnten McGrath et al. (1975) sowohl an decerebrierten als auch an narkotisierten (Pentobarbital, 30 mg/kg) Kaninchen zeigen, daß Ketamin (5 und 10 mg/kg i.v.) keinen Einfluß auf den peripheren Vagusreizeffekt hat, und damit eine Blockade peripherer muskarinerger Rezeptoren nicht die Ursache des Herzfrequenzanstiegs in Narkose sein kann.

Für Dehydrobenzperidol schließlich gestalten sich die Literaturangaben bezüglich einer Paralyse der peripheren vagalen Transmission uneinheitlich. So verneinten Janssen et al.(1963) eine antimuskarinerge Wirkung von DHB aufgrund der Beobachtung

daß an nicht narkotisierten Katzen nur bei Injektion von subtoxischen Dosen eine Änderung des Pupillendurchmessers eintrat. Parmentier & Dagnelie (1979) folgerten dagegen allein aus der Tatsache, daß DHB (0,15 mg/kg i.v.) die herzfrequenzsteigernde Wirkung von Atropin (0,007 mg/kg i.v.) beim Menschen verstärkt, daß DHB eine schwache anti-muskarinerge, d.h. eine atropinartige Wirkung ausübt. Die Ergebnisse beider Untersuchungen sind jedoch mit Vorbehalt zu interpretieren, da aufgrund der verwendeten Versuchsmethoden keine Aussage über das Ausmaß einer direkten Wirkung von DHB an vagalen Rezeptoren möglich ist.

Zur Vermeidung der methodischen Schwächen der zitierten Arbeiten wurde in der hier vorliegenden Studie DHB intraperikardial appliziert und dessen Wirkung auf den Vagusreizeffekt bzw. auf die Herzfrequenzreaktion nach i.v.-Injektion des physiologischen Transmitters Acetylcholin direkt analysiert.

Dabei resultiert aus der Anwendung der kleinsten Perikardkonzentration von $2,6 \times 10^{-5}$ M/l eine signifikante Blockade des Vagusreizeffektes bei 2 und 4 Hz, also im physiologischen Aktionsbereich dieses efferenten Herznerven. Die Wirkortkonzentration wird sich dabei der Perikardkonzentration weitgehend annähern. Da bei therapeutischer Dosisgabe von DHB (0,15 -0,22 mg/kg ; Graves et al., 1975 ; Parmentier & Dagnelie, 1979) die entsprechenden Plasmakonzentrationen beim Menschen jedoch von ca. $1,5 \times 10^{-6}$ M/l initial auf Werte um $6,5 \times 10^{-7}$ M/l nach 10 min abfallen und damit weit unterhalb der verwen-

deten Wirkortkonzentrationen liegen (Schaer & Jenny, 1969), muß man auch hier folgern, daß eine Blockade peripherer vagaler Rezeptoren als Ursache der durch DHB ausgelösten Tachykardien keine Rolle spielt.

Wenn also Methohexital in dieser Studie die periphere vagale Übertragung nicht zu blockieren vermag und die minimalen lokalen Blockierungskonzentrationen von Althesin, Ketamin und Dehydrobenzperidol weit oberhalb ihrer maximalen Plasmakonzentrationen bei therapeutischer Dosierung liegen, dann ist bei allen genannten Pharmaka die tachykarde Wirkung nicht die Folge einer peripheren, sondern zentralen Vagolyse.

6. Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie sollte analysiert werden, inwieweit die Tachykardien nach Gabe von Injektionsanästhetika durch periphere Vagolyse mitverursacht werden. Das Interesse hieran wurde durch jüngste Forschungsergebnisse geweckt, in denen klar zum Ausdruck kommt, daß das Auftreten tachykarder Reaktionen nach Injektion der Anästhetika an die Intaktheit der vagalen Übertragungskette zum Herzen geknüpft ist. Während die Bedeutung der zentralen cholinergen Neurone jedoch intensiv untersucht wurde, fand die Beeinflussung der peripheren cholinergen Strukturen am Herzen (vagale Ganglien und Schrittmachergewebe des Sinusknotens) nur wenig Beachtung. Der Frage nach der Beteiligung dieser Strukturen an der Auslösung tachykarder Reaktionen in Narkose wurde deshalb durch die systematische Analyse der Wirkung von Injektionsanästhetika auf diese vagalen Elemente nachgegangen.

Die Versuche wurden an 29 decerebrierten, vagotomierten und kontrolliert beatmeten Katzen durchgeführt.
Zur Beurteilung der Transmissionseigenschaften der vagalen Übertragungskette wurde der periphere Stumpf eines N.vagus mit supramaximalen Stimuli (1-32 Hz) gereizt und die Herzfrequenz registriert. Aus Vagusreizfrequenz und Herzfrequenz wurden sog. Reizfrequenz-/Effektbeziehungen konstruiert und ihr Verhalten unter dem Einfluß aufsteigender Konzentrationen von intraperikardial applizierten Injektionsanästhetika analysiert.

Um schließlich auch den Wirkort der zur Diskussion stehenden Pharmaka - ob am Sinusknoten selbst oder an den vagalen Ganglien - näher zu lokalisieren, wurde der Einfluß ihrer maximalen Blockierungskonzentrationen auf die Herzfrequenzreaktion unter Vagusreiz und nach intravenöser Injektion einer äquipotenten Acetylcholindosis untersucht und das Reaktionsmuster mit denjenigen nach gezielter Blockade entweder der muskarinergen Rezeptoren durch Atropin bzw. der nikotinergen Rezeptoren in den vagalen Ganglien durch Hexamethonium verglichen.

Als Ergebnis dieser Studie ist festzuhalten :
1) Methohexital ($2{,}8 \times 10^{-4}$ - $4{,}4 \times 10^{-3}$ M/l intraperikardial) hat keinen Effekt auf die Reizfrequenz-/Herzfrequenzkennlinie, während Althesin ($2{,}1 \times 10^{-4}$ - $3{,}3 \times 10^{-3}$ M/l), Ketamin ($2{,}9 \times 10^{-4}$ - $4{,}6 \times 10^{-3}$ M/l) und Dehydrobenzperidol ($2{,}6 \times 10^{-5}$ - $6{,}6 \times 10^{-4}$ M/l) den Reizeffekt konzentrationsproportional reduzieren, und zwar um maximal 22, 37 bzw. 36% im physiologischen Reizfrequenzbereich des Vagus bei 2 Hz und um 41, 61 bzw. 72% bei 32 Hz.
2) Althesin, Ketamin und Dehydrobenzperidol hemmen mit ihren maximalen Blockierungskonzentrationen inkomplett und qualitativ wie Atropin sowohl die Bradykardien nach Elektrostimulation des Vagus als auch nach intravenöser Injektion von Acetylcholin, während die geprüften minimalen Wirkortkonzentrationen, die den Plasmakonzentrationen der Injektionsanästhetika nach therapeutischer Dosisgabe in etwa entsprechen, auf beide Reizmodalitäten des Vagus keinen Einfluß haben.

Bei intraperikardialer Applikation von Hexamethonium kommt es hingegen zu einer fast vollständigen Blockade der Herzfrequenzreaktion nach Elektrostimulation des Vagus, während der Herzfrequenzabfall nach Injektion von Acetylcholin weitgehend erhalten bleibt.

Althesin, Ketamin und Dehydrobenzperidol, nicht jedoch Methohexital, vermögen also die vagale Transmission zu blockieren, d.h. sie haben eine peripher-vagolytische Wirkung, die wahrscheinlich als atropinartig zu bezeichnen ist. Unter Berücksichtigung der hierfür benötigten Wirkortkonzentrationen muß man allerdings zu dem Schluß gelangen, daß dieser Effekt bei therapeutischer Dosierung der Injektionsanästhetika während des steady-states einer Narkose keine Rolle spielt, d.h. also, daß die für die untersuchten Pharmaka typischen tachykarden Wirkungen Folge einer zentralen, nicht jedoch einer peripheren Vagolyse sind.

7. Literaturverzeichnis

Arndt, J.O., Zindler, M.: Effects of intravenous anesthetics on the circulation and its control.
In : Hemodynamic changes in anesthesia, Académie Européene D'Anesthésiologie, The 5. European Congress of Anaesthesiology, Paris, Bd. 3 : 1069-1095 (1978)

Badeer, H.: Influence of temperature on S-A rate of dog's heart in denervated heart-lung preparation.
Am.J.Physiol. 167: 76-80 (1951)

Bennett, A.L., Wagner, J.C., McIntyre, A.R.: The determination of local anesthetic potency by observation of nerve action potentials.
J.Pharmacol.Exp.Ther. 75: 125-136 (1942)

Bernhoff, A., Eklund, B., Kaijser, L.: Cardiovascular effects of short-term anaesthesia with methohexitone and propanidid in normal subjects.
Br.J.Anaesth. 44: 2-7 (1972)

Brand, L., Mark, L.C., Snell, M.McM., Vrindten, P., Dayton, P.G.: Physiologic disposition of methohexital in man.
Anesthesiology 24: 331-335 (1963)

Calaresu, F.R., Louis, A.J.ST.: Topography and numerical distribution of intracardiac ganglion cells in the cat.
J.Comp.Neurol. 131: 55-66 (1967)

Campbell, D., Forrester, A.C., Miller, D.C., Hutton, I., Kennedy, J.A., Lawrie, T.D.V., Lorimer, A.R., McCall, D.: A preliminary clinical study of CT 1341 - a steroid anaesthetic agent.
Br.J.Anaesth. 43: 14-24 (1971)

Chang, T., Glazko, A.J.: A gas chromatographic assay for ketamine in human plasma.
Anesthesiology 36: 401-404 (1972)

Cooper, T.: Terminal innervation of the heart. In : Nervous control of the heart, ed.: Randall, W.C., Williams & Williams, 130-153 (1965)

Doenicke, A., Gabanyi, D., Lemce, H., Schürk-Bulich, M.: Kreislaufverhalten und Myokardfunktion nach drei kurzwirkenden i.v. Hypnotica Etomidate, Propanidid, Methohexital.
Anaesthesist 23: 108-115 (1974)

Dowdy, E.G., Kaya, K., Gocho, Y.: Some pharmacologic similarities of ketamine, lidocaine, and procaine.
Anesth.Analg. 52: 839-842 (1973)

Dubois, M., Allison, J., Geddes, I.C.: The determination of alphaxalone in human blood by gas-liquid chromatography.
Br.J.Anaesth. 47: 902 (1975)

Exley, K.A.: Depression of autonomic ganglia by barbiturates.
Br.J.Pharmacol. 9: 170-181 (1954)

Gallagher, J.P., Dun, N., Higashi, H., Nishi, S.: Actions of ketamine on synaptic transmission in frog sympathetic ganglia.
Neuropharmacology 15: 139-143 (1976)

Graves, C.L., Downs, N.H., Browne, A.B.: Cardiovascular effects of minimal analgesic quantities of Innovar, fentanyl, and droperidol in man.
Anesth.Analg. 54: 15-23 (1975)

Gruber, C.M., Haury, V.G., Gruber, C.M. Jr.: The point of action of the barbiturates in depressing the cardiac vagus nerves.
J.Pharmacol.Exp.Ther. 63: 239-252 (1938)

Harman, M.A., Reeves, T.J.: Effects of efferent vagal stimulation on atrial and ventricular function.
Am.J.Physiol. 215: 1210-1217 (1968)

Herz, A., Teschemacher, H.-J.: Activities and sites of antinociceptive action of morphine-like analgesics.
Adv.Drug Res. 6: 79-119 (1971)

Hillarp, N.A.: Peripheral autonomic mechanisms. In: Handbook of Physiology Vol.II, 979-1003, eds. Field, J., Magoun, H.W. & Hall, V.E., Wash. 1960

Hirsch, E.F., Nigh, C.A., Kaye, M.P. & Cooper, T.: Terminal innervation of the heart.
Arch.Path. 77: 172-187 (1964)

Inoue, K.: Vagaler Herztonus und Herzfrequenz unter dem Einfluß von Injektionsanästhetika.
Anaesthesiologie und Intensivmedizin Bd. 155 (1983)
Springer Verlag Berlin Heidelberg New York

Inoue, K., Samodelov, L.F., Arndt, J.O.: Fentanyl activates a particular population of vagal efferents which are cardioinhibitory.
Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 312: 57-61 (1980)

Jackson, D.M., Richards, I.M.: The effects of pentobarbitone and chloralose anaesthesia on the vagal component of bronchoconstriction produced by histamine aerosol in the anaesthetized dog.
Br.J.Pharmacol. 61: 251-256 (1977)

Janicki, C.A., Gilpin, R.K.: Droperidol. In: Analytical profiles of drug substances, ed. by Florey, K., Academic Press New York San Francisco London Vol. 7: 171-192 (1978)

Janssen, P.A.J., Niemegeers, C.J.E., Schellekens, K.H.L., Verbruggen, F.J., Nueten, J.M.V.: The pharmacology of dehydrobenzperidol, a new potent and short acting neuroleptic agent chemically related to haloperidol.
Arzneim.Forsch. 13: 205-211 (1963)

Jewett, D.L.: Activity of single efferent fibres in the cervical vagus nerve of the dog, with special reference to possible cardioinhibitory fibres.
J.Physiol. 175: 321-357 (1964)

Kreuscher, H., Gauch, H.: Die Wirkung des Phencyclidinderivates Ketamine (CI 581) auf das kardiovasculäre System des Menschen.
Anaesthesist 16: 229-233 (1967)

Larrabee, M.G., Holladay, D.A.: Depression of transmission through sympathetic ganglia during general anesthesia.
J.Pharmacol.Exp.Ther. 105: 400-408 (1952)

Larrabee, M.G., Posternak, J.M.: Selective action of anesthetics on synapses and axons in mammalian sympathetic ganglia.
J.Neurophysiol. 15: 91-114 (1952)

Lilburn, J.K., Moore, J., Dundee, J.W.: Attempts to attenuate the cardiostimulatory effects of ketamine.
Anaesthesia 32: 499-505 (1978)

Lindmar, R., Löffelholz, K., Weide, W.: Inhibition by pentobarbital of the acetylcholine release from the postganglionic parasympathetic neuron of the heart.
J.Pharmacol.Exp.Ther. 210: 166-173 (1979)

MacKenzie, J.E., McGrath, J.C., Tetrault, J.P., Millar, R.A.: The effects of althesin and thiopentone on sympathetic and baroreflex activity.
Canad.Anaesth.Soc.J. 23: 252-262 (1976)

Mahmoodi, V., Byrne, A.J., Healy, T.E.J., Hussain, S.Z.: Effect of ketamine on transmission in sympathetic ganglia.
Br.J.Anaesth. 52: 371-375 (1980)

McAllen, R.M., Spyer, K.M.: The location of cardiac vagal preganglionic motoneurons in the medulla of the cat.
J.Physiol. 258: 187-204 (1976)

McGrath, J.C., MacKenzie, J.E., Millar, R.A.: Effects of ketamine on central sympathetic discharge and the baroreceptor reflex during mechanical ventilation.
Br.J.Anaesth. 47: 1141-1147 (1975)

Morrison, J.D., Clarke, R.S.J., Dundee, J.W.: Studies of drugs given before anaesthesia. XXI: Droperidol.
Br.J.Anaesth. 42: 730-735 (1970)

Narahashi, T., Frazier, D.T., Deguchi, T., Cleaves, C.A., Ernau, M.C.: The active form of pentobarbital in squid giant axons.
J.Pharmacol.Exp.Ther. 177: 25-33 (1971)

Nicoll, R.A., Iwamoto, E.T.: Action of pentobarbital on sympathetic ganglion cells.
J.Neurophysiol. 41: 977-986 (1978)

Parmentier, P., Dagnelie, P.: Has droperidol an atropinic effect ?
Br.J.Anaesth. 51: 775-778 (1979)

Paton, W.D.M., Zaimis, E.J.: Paralysis of autonomic ganglia by methonium salts.
Br.J.Pharmacol. 6: 155-168 (1951)

diess.: The methonium compounds.
Pharmacol.Rev. 4: 219-253 (1952)

Pollock, L.J., Davis, L.E.: Studies in decerebration.
Arch.Neurol.Psychiatry 10: 391-398 (1923)

Rushmer, R.F.: Autonomic balance in cardiac control.
Am.J.Physiol. 192: 631-634 (1958)

Samodelov, L.F., Pohl, M., Arndt, J.O.: Reversible blockade of cardiac efferents with procaine instilled into the pericardium of cats.
Cardiovasc.Res. 16: 187-193 (1982)

Savege, T.M., Blogg, C.E., Foley, E.I., Ross, L., Lang, M., Simpson, B.R.: The cardiorespiratory effects of althesin and ketamine.
Anaesthesia 28: 391-399 (1973)

Schaer, H., Jenny, E.: Plasmakonzentration und Plasmaeiweißbindung von Droperidol und Fentanyl während der Neuroleptanästhesie beim Menschen. In: Neue klinische Aspekte der Neuroleptanalgesie (Hrsg. W.F. Henschel), Bericht über das IV. Internationale Bremer NLA-Symposion vom 13. bis 15. Juni 1969, F.K. Schattauer Verlag Stuttgart New York, S. 15-20

Schaper, W.K.A., Jageneau, A.H.M., Bogaard, J.M.: Hemodynamic and respiratory responses to dehydrobenzperidol, a potent neuroleptic compound in intact anesthetized dogs.
Arzneim.Forsch. 13: 316-317 (1963)

Seeman, P.: The membrane actions of anesthetics and tranquilizers.
Pharmacol.Rev. 24: 583-655 (1972)

Seifen, E., Mehmel, H.: Anticholinergic effects of ketamine.
Fed.Proc.Fed.Am.Soc.Exp.Biol. 30: 1743 (1971)

Shrivastav, B.B.: Active form of ketamine in squid giant axons.
J.Pharmacol.Exp.Ther. 201: 156-161 (1977)

Skog, V.J.: Physiology of autonomic ganglia.
Igaku Skoin Tokyo (1973)

Sleight, P., Lall, A., Muers, M.: Reflex cardiovascular effects of epicardial stimulation by acetyl-strophanthidin in dogs.
Circ.Res. 25: 705-711 (1969)

Somorin, O.: Cholinesterase assay by gas-solid chromatography.
Anal.Biochem. 88: 442-448 (1978)

Sunshine, I., Whitwam, J.G., Fike, W.W., Finkle, B., LeBeau, J.: Distribution and excretion of methohexitone in man.
Br.J.Anaesth. 38: 23-28 (1966)

Thron, C.D., Waud, D.R.: The rate of action of atropine.
J.Pharmacol.Exp.Ther. 160: 91-105 (1968)

Virtue, R.W., Alanis, J.M., Mori, M., Lafargue, R.T., Vogel, J.H.K., Metcalf, D.R.: An anesthetic agent: 2-ortho-chlorophenyl, 2-methylamino cyclohexanone HCl (CI-581)
Anesthesiology 28: 823-833 (1967)

Weiss, E.: Die Vaguswirkung auf den isolierten Kaninchenvorhof bei Ganglienblockade durch Hexamethonium.
Acta.Biol.Med.Ger. 34: 1217-1225 (1975)

Yamagishi, S., Sano, T.: Effect of temperature on pacemaker activity of rabbit sinus node.
Am.J.Physiol. 212: 829-834 (1967)

Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Kazuo Inoue danke ich für die Überlassung des Themas und seine vorzügliche Anleitung und hilfreiche Unterstützung bei der Durchführung der Experimente.

Herrn Prof. Dr. med. J.O. Arndt möchte ich danken für seine zahlreichen wissenschaftlichen Anregungen und seine stete Bereitschaft, anfallende Probleme zu diskutieren.

Herrn M. Krossa und D.Samodelov danke ich für die Hilfe bei der Lösung technischer Probleme.

Frau E. Pütz danke ich für die Anfertigung der photographischen Abbildungen.

Frl. Nebert möchte ich für ihre Mithilfe bei den Experimenten danken.

Lebenslauf

Am 18. Oktober 1958 wurde ich, Lothar Albert König, als Sohn der Eheleute Emil und Hilda König, geb. Nachtigall, in Haan/Rheinland geboren.

1965 bis 1968	Städt. Volksschule Haan
1968 bis 1977	Städt. Gymnasium Haan
18. Juni 1977	Reifeprüfung
Juli 1977 bis September 1977	Ableistung des Grundwehrdienstes
Oktober 1977	Aufnahme des Studiums der Humanmedizin an der Universität Düsseldorf
28. August 1979	Ärztliche Vorprüfung
28. August 1980	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
20. August 1982	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
18.10.82 - 16.9.83	Praktisches Jahr im Lukaskrankenhaus Neuss (Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Düsseldorf)
7. November 1983	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
21. November 1983	Approbation als Arzt

Haan, den 29. November 1983